Rec'd PCT/PTO 23 SEP 2004

PCT/JP03/03487

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PRIORITY 24.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

PEC'D 16 MAY 2003
WIPO PCT

出願年月日
Date of Application: ２００２年　３月２６日

出願番号
Application Number: 特願２００２－０８４７５８

[ST.10/C]: [ＪＰ２００２－０８４７５８]

出願人
Applicant(s): 杏林製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

２００３年　５月　２日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office 太田信一郎

出証番号　出証特２００３－３０３１２９７

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】　特許願
【整理番号】　KR02031
【提出日】　平成14年 3月26日
【あて先】　特許庁長官　及川　耕造　殿
【国際特許分類】　C07D471/14　102
【発明者】
　【住所又は居所】　栃木県小山市城北３－４－１７
　【氏名】　瀬戸　茂樹
【発明者】
　【住所又は居所】　埼玉県久喜市栗原４－２－２　Ａ－１０１
　【氏名】　谷岡　麻生
【発明者】
　【住所又は居所】　茨城県古河市桜町１０－４９
　【氏名】　池田　真
【発明者】
　【住所又は居所】　栃木県宇都宮市双葉２－１２－１２
　【氏名】　伊澤　成
【特許出願人】
　【識別番号】　000001395
　【氏名又は名称】　杏林製薬株式会社
　【代表者】　荻原　郁夫
【代理人】
　【識別番号】　100067541
　【弁理士】
　【氏名又は名称】　岸田　正行
【選任した代理人】
　【識別番号】　100108361
　【弁理士】
　【氏名又は名称】　小花　弘路

【選任した代理人】

【識別番号】　100087398

【弁理士】

【氏名又は名称】　水野　勝文

【選任した代理人】

【識別番号】　100103506

【弁理士】

【氏名又は名称】　高野　弘晋

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　044716

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　要約書　1

【プルーフの要否】　要

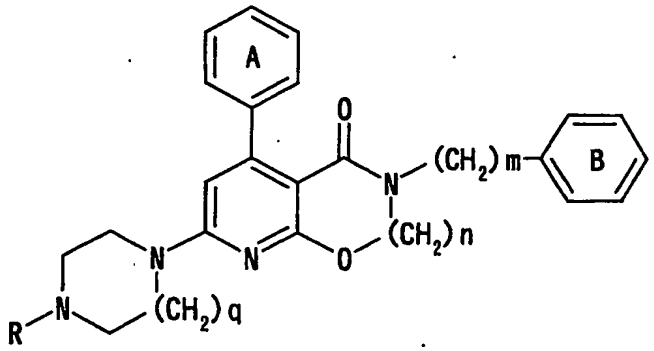
【書類名】　明細書

【発明の名称】　タキキニン受容体拮抗剤としての縮合二環式ピリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項１】　下記一般式（１）

【化１】

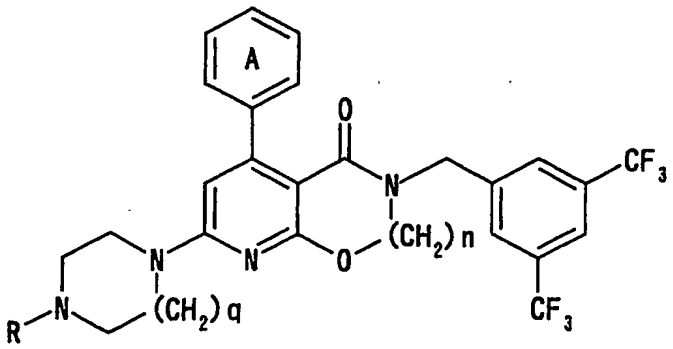


(1)

（式中、Ａ環及びＢ環は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；
ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；
ｍは１又は２を示し；ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【請求項２】　下記一般式（１ａ）

【化２】



(1a)

（式中、Ａ環は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；
ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；
ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される請求項１記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【請求項３】　前記一般式（１ａ）において、ｎが３である請求項２記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【請求項４】　前記一般式（１ａ）において、Ｒがアセチル基であり、ｎが３である請求項２記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【請求項５】　前記一般式（１ａ）において、Ｒがアセチル基であり、ｎが３であり、ｑが１である請求項２記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【請求項６】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

【請求項７】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするＮＫ１受容体拮抗剤。

【請求項８】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

【請求項９】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

【請求項１０】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするＸ線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によっ

て誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

【請求項１１】　請求項１ないし５のいずれか１項に記載の縮合ニ環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リューマチ関節炎等の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する利用分野】

本発明はタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な縮合ニ環式ピリジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、水和物、溶媒和物及びその医薬用途に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

タキキニン（サブスタンスＰ、ニューロキニンＡ、ニューロキニンＢ）は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン１（ＮＫ１）、ニューロキニン２（ＮＫ２）、ニューロキニン３（ＮＫ３））に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。その中でサブスタンスＰは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にＮＫ１受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、薬効の持続性等を有する化合物の開発が望まれている。

【０００３】

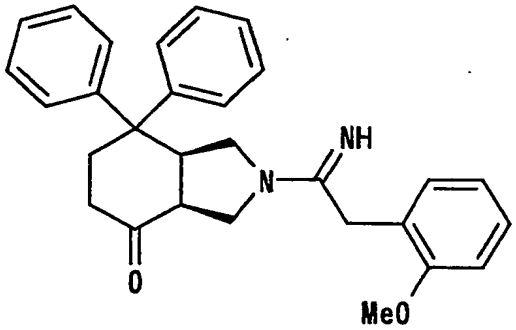
現在、ＮＫ１受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

【０００４】

（１）ＥＰ－Ａ－４２９３６６号明細書には式：

【０００５】

【化３】



【０００６】

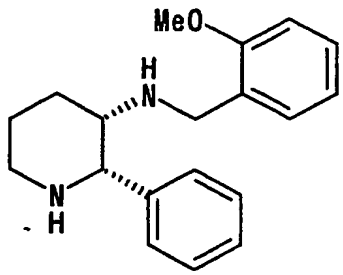
で表される化合物等が開示されている。

【０００７】

（２）ＷＯ９１／０９８４４号明細書には式：

【０００８】

【化４】



【０００９】

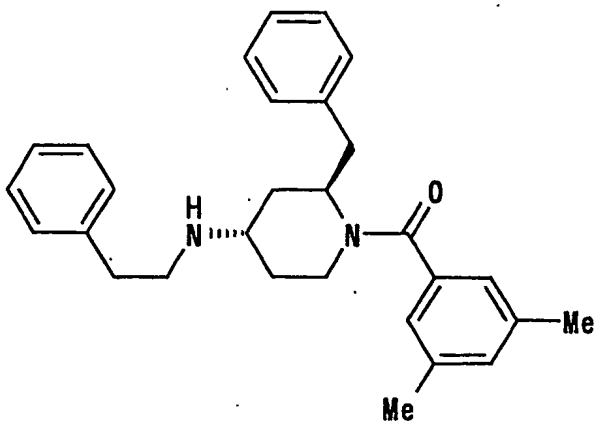
で表される化合物等が開示されている。

【００１０】

（３）ＥＰ－Ａ－５３２４５６号明細書には式：

【００１１】

【化５】



【００１２】

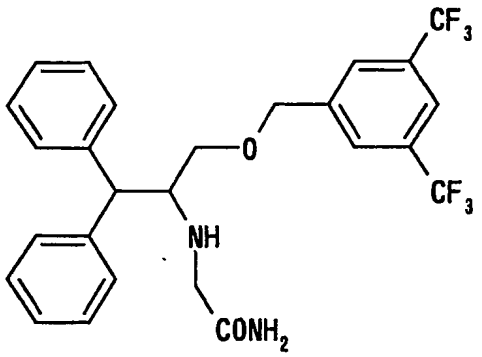
で表される化合物等が開示されている。

【００１３】

（４）ＥＰ－Ａ－５２２８０８号明細書には式：

【００１４】

【化６】



【００１５】

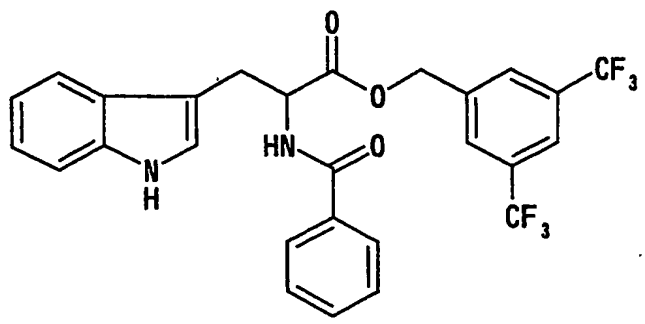
で表される化合物等が開示されている。

【００１６】

（５）ＷＯ９３／０１１６９号明細書には式：

【００１７】

【化７】



【００１８】

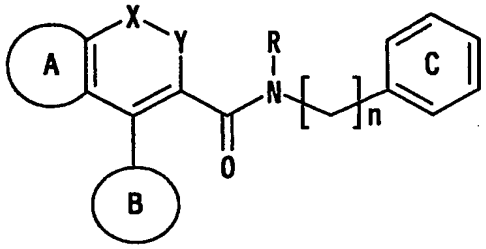
で表される化合物等が開示されている。

【００１９】

（６）特開平８－６７６７８号公報には式：

【００２０】

【化８】



【００２１】

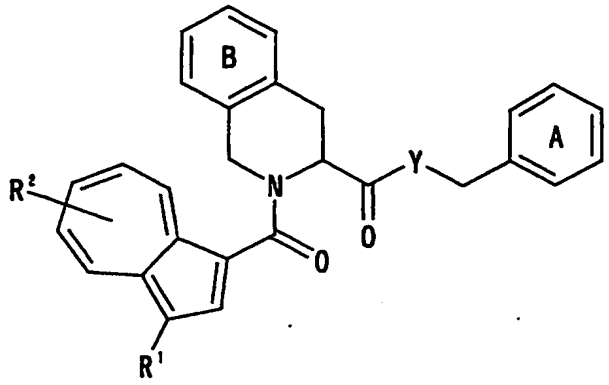
（式中、Ａ環及びＢ環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；Ｃ環はベンゼン環；ＲはＨ又は炭化水素残基；Ｘ及びＹの一方が－ＮＲ^{1}－（Ｒ^{1}はＨ又は炭化水素残基）又は－Ｏ－、他方が－ＣＯ－又は－ＣＳ－、あるいは一方が－Ｎ＝、他方が＝ＣＲ^{2}－（Ｒ^{2}はＨ、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基）；ｎは１又は２を示す。）で表される化合物又はその塩が開示されている。

【００２２】

（７）特開平９－１０４６７４号公報には式：

【００２３】

【化９】



【００２４】

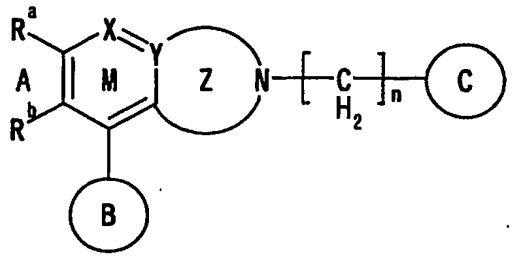
（式中、Ｙはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、R^1は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、（４－フェニルピペラジン－1－イル）メチル基を、R^2は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基を示す。又Ａ環及びＢ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００２５】

（８）特開平９－２６３５８７号公報には式：

【００２６】

【化１０】



【００２７】

（式中、Ｍ環は、部分構造－Ｘ＝Ｙ＜として－Ｎ＝Ｃ＜、－ＣＯ－Ｎ＜又は－ＣＳ－Ｎ＜を有する複素環；R^a及びR^bは共に結合してＡ環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はＭ環における置換基；Ａ環及びＢ環は、それぞ

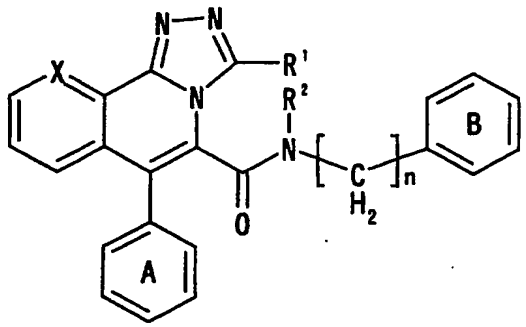
れ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；Ｃ環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；Ｚ環は置換されていてもよい環；及びｎは１ないし６の整数を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００２８】

（９）特開平１１－２４６５５９号公報には式：

【００２９】

【化１１】



【００３０】

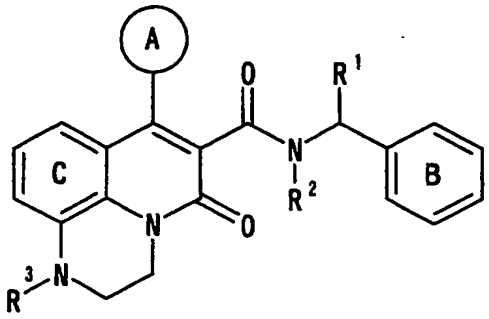
（式中、Ｘは窒素原子又はＣＨ基；R^1は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基；R^2は水素原子又は低級アルキル基；Ａ環及びＢ環は同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環；ｎは１又は２を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００３１】

（１０）特開２０００－１３９８３４号公報には式：

【００３２】

【化１２】



【００３３】

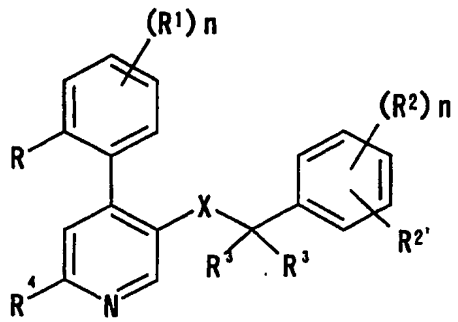
（式中、R^1及びR^2は同一又は異なって水素原子又はC_1～C_6のアルキル基を示し、R^3は水素原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基及びアルコキシカルボニル基を示し、Ａ環はそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよい同素又は複素環を示し、Ｂ環は１～５個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し、Ｃ環は１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００３４】

（１１）特開２０００－２４７９５７号公報には式：

【００３５】

【化１３】



【００３６】

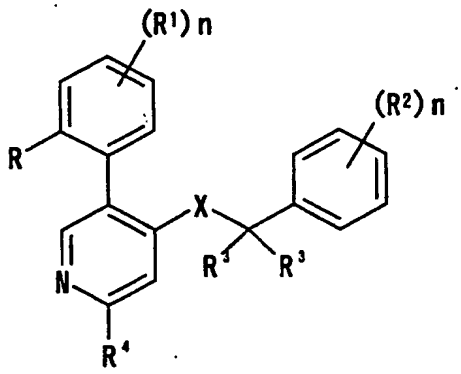
（式中、Ｒは水素原子など；R^1は水素原子など；R^2及び$R^{2'}$は水素原子など；R^3は水素原子など；R^4は水素原子など；R^5は水素原子など；R^6は水素原子など；Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）－など；ｎは０～４の整数；ｍは１又は２を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００３７】

（１２）ＷＯ００５０４０１号明細書には式：

【００３８】

【化１４】



【００３９】

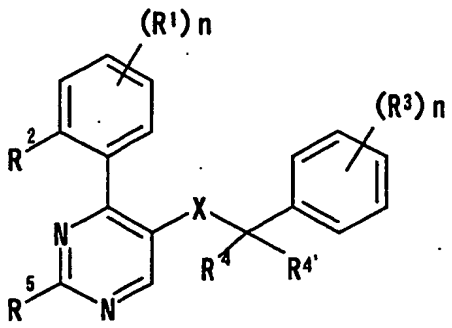
（式中、Ｒは水素原子など；R^1は水素原子など；R^2は水素原子など；R^3は水素原子など；R^4は水素原子など；R^5は水素原子など；R^6は水素原子など；Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）－など；ｎは０～４の整数；ｍは１又は２を示す。）で表される化合物が開示されている。

【００４０】

（１３）ＷＯ００７３２７９号明細書には式：

【００４１】

【化１５】



【００４２】

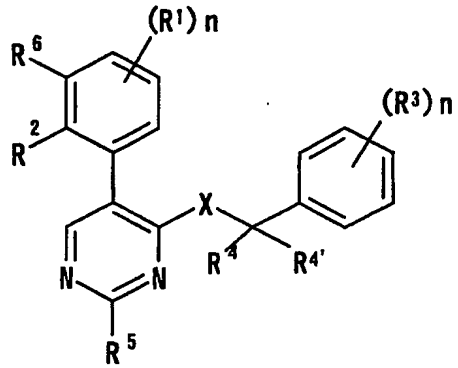
（式中、R^1は水素原子など；R^2は水素原子など；R^3は水素原子など；R^4及び$R^{4'}$は水素原子など；R^5は低級アルキル基など；ｎは０～２の整数；Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{4''}$）－などを示す。）で表される化合物が開示されている。

【００４３】

（１４）ＷＯ００７３２７８号明細書には式：

【００４４】

【化１６】



【００４５】

（式中、R^1は水素原子など；R^2は水素原子など；R^3は水素原子など；R^4及び$R^{4'}$は水素原子など；R^5は低級アルキル基など；R^6は水素原子など；ｎは０～２の整数；Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{4''}$）－などを示す。）で表される化合物が開示されている。

【００４６】

【発明が解決しようとする課題】

現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にＮＫ１受容体拮抗作用）を有し、かつ安全性、持続性、体内動態、薬理作用等の点からも十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見出されていない。

【００４７】

本発明の目的は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用、特にＮＫ１受容体拮抗作用を有する新規な化合物を見出し、タキキニン受容体が関与する種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に対する予防又は治療剤を提供することにある。

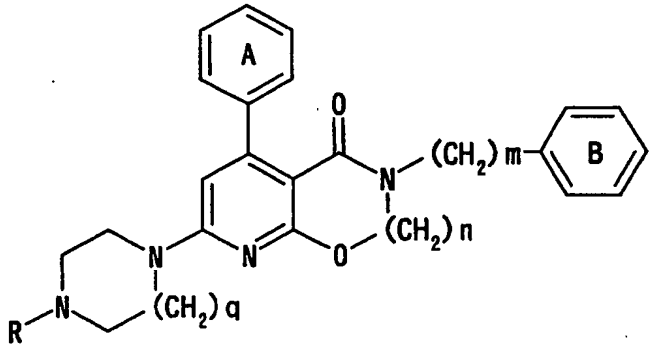
【００４８】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、下記一般式（１）

【００４９】

【化１７】



(1)

【００５０】

（式中、Ａ環及びＢ環は、１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；ｍは１又は２を示し；ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩がタキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にＮＫ１受容体拮抗作用）を有し、かつタキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対して、動物実

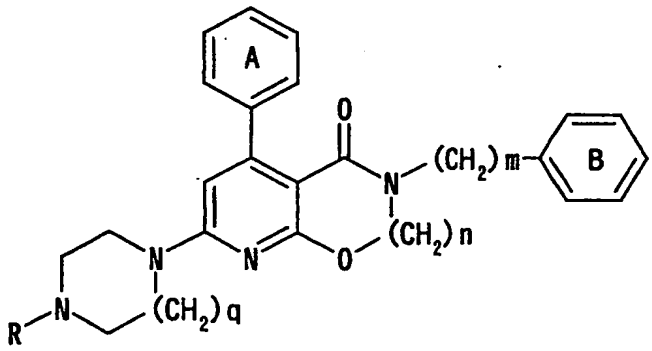
験において優れた効果を示すことを見出し、これらに基づき本発明を完成した。

【００５１】

即ち、本発明は、（I）下記一般式（１）

【００５２】

【化１８】



(1)

【００５３】

（式中、Ａ環及びＢ環は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；

ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；

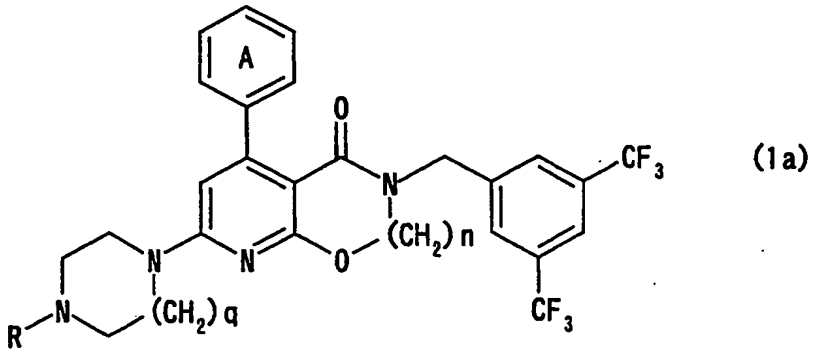
ｍは１又は２を示し；ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

【００５４】

（II）下記一般式（１ａ）

【００５５】

【化１９】



(1a)

【００５６】

（式中、Ａ環は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；
ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；
ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される前記（Ｉ）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

【００５７】

（III）前記一般式（１ａ）において、ｎが３である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

【００５８】

（IV）前記一般式（１ａ）において、Ｒがアセチル基であり、ｎが３である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

【００５９】

（V）前記一般式（１ａ）において、Ｒがアセチル基であり、ｎが３であり、ｑが１である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

【００６０】

（VI）前記（Ｉ）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、

【００６１】

（VII）前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするＮＫ１受容体拮抗剤、

【００６２】

（VIII）前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、

【００６３】

（IX）前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、

【００６４】

（X）前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするＸ線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、

【００６５】

（XI）前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リューマチ関節炎等の治療剤に関する。

【００６６】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を詳細に説明する。

【００６７】

Ａ環及びＢ環について

前記一般式（１）中、Ａ環及びＢ環は、１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。Ａ環及びＢ環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、その個数は１～３個程度であっても良い。また、隣接する２個の置

換基が互いに結合して環を形成していてもよい。Ａ環及びＢ環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基が挙げられる。

【００６８】

ここで、「ハロゲン原子」には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

【００６９】

「置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基」としては、１～３個の水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基が挙げられる。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、１－フルオロエチル基、１－クロロエチル基、２－クロロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基が挙げられる。

【００７０】

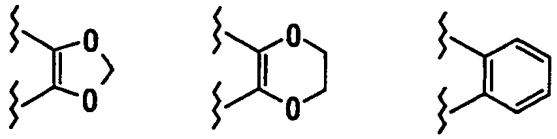
「置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基」としては、１～３個の水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、１－フルオロエトキシ基、１－クロロエトキシ基、２－フルオロエトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【００７１】

「隣接する２個の置換基が結合して互いに形成していてもよい環」には、

【００７２】

【化２０】



【００７３】

等が挙げられる。

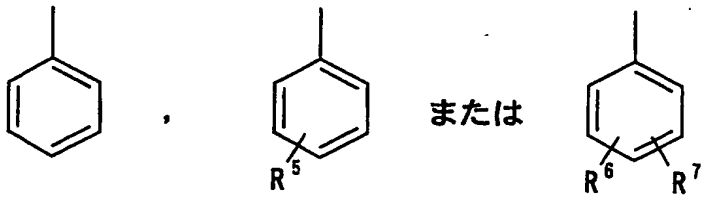
【００７４】

A環について

好ましいA環としては、例えば、式

【００７５】

【化２１】



【００７６】

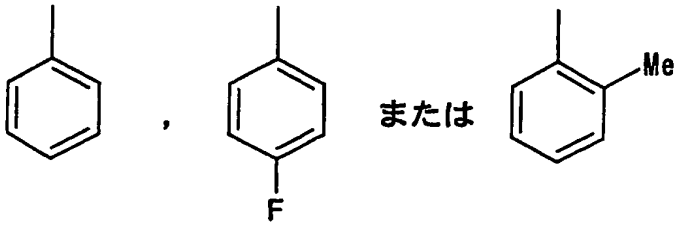
（式中、R^5，R^6及びR^7は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基等を示す。）が挙げられる。

【００７７】

更に好ましいA環としては、式

【００７８】

【化２２】



【００７９】

が挙げられる。

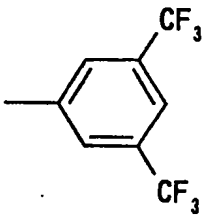
【００８０】

Ｂ環について

好ましいＢ環としては、式

【００８１】

【化２３】



【００８２】

が挙げられる。

【００８３】

Ｒについて

ＲはＣ$_1$～Ｃ$_6$のアルキルスルホニル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$のアルキルカルボニル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示す。

【００８４】

ここで、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

【００８５】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

【００８６】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$のアルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【００８７】

ｍについて

ｍは１又は２を示し、１であるのが好ましい。

【００８８】

ｎについて

ｎは２又は３を示し、３であるのが好ましい。

【００８９】

ｑについて

ｑは１又は２を示し、１であるのが好ましい。

【００９０】

本発明の好ましい化合物として、

９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９１】

９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９２】

９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９３】

９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９４】

８－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン、

【００９５】

９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９６】

９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９７】

９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【００９８】

８－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン、

【００９９】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－９－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン、

【０１００】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－９－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン等が例示できる。

【０１０１】

塩について

本発明化合物が塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸等の有機酸との薬学上許容な塩が例示できる。

【０１０２】

本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回転異性体も含まれる。

【０１０３】

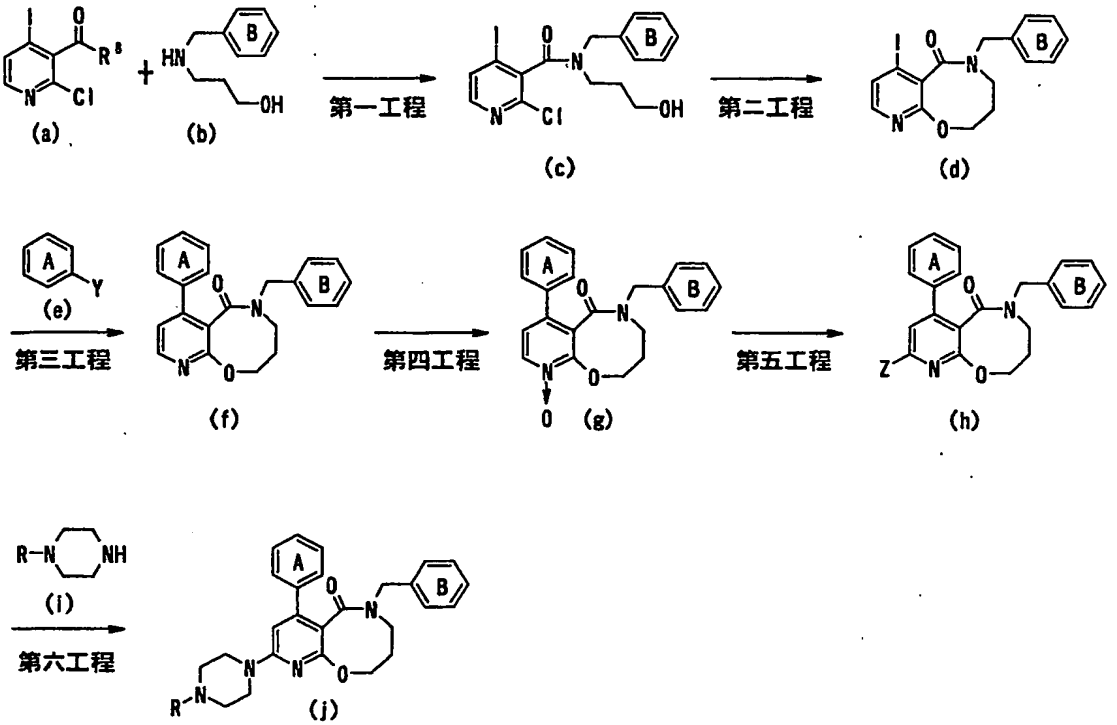
さらに本発明化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、前記一般式（１a）表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

【０１０４】

本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造法について説明する。

【０１０５】

【化２４】



（第一工程）

【０１０６】

（第一工程）

本工程は、化合物（ａ）（R^8はヒドロキシル基、ハロゲン原子、１－イミダゾリル基、４－ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、C_1～C_6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等を示す。）と化合物（ｂ）（Ｂ環は前記に同じ。）を縮合させて、化合物（ｃ）（Ｂ環は前記に同じ。）を製造する工程である。本工程の縮合反応においてR^8がヒドロキシル基の場合に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、３－エチル－１－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩ）又はジメチルイミダゾリニウムクロライド（ＤＭＣ）等が挙げられ、これらは固体状又は適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。

【０１０７】

本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ

－メチルモルホリン、ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン又は１，８－ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン等の３級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、N，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が用いられる。

【０１０８】

本縮合反応は－２０℃から８０℃で実施することができる。本工程の縮合反応においてR^{8}がハロゲン原子、１－イミダゾリル基、４－ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等で表されるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステルの場合では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、又は非存在下でN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、N，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、－２０～８０℃で３０分から４８時間処理することにより実施することができる。本工程の縮合反応においてR^{8}がC_1～C_6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等のエステル残基の場合、トリメチルアルミニウム又はテトライソプロポキシチタン等の存在下又は非存在下で、あるいはｐ－トルエンスルホン酸等、又はナトリウムメトキシド、カリウム－ｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム等の酸又は塩基触媒の存在下又は非存在下でN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、N，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で１５～１５０℃で３０分から４８時間処理することにより実施することができる。

【０１０９】

（第二工程）

本工程は、化合物（ｃ）（Ｂ環は前記に同じ。）を環化して化合物（ｄ）（Ｂ環は前記に同じ。）を製造する工程である。本工程は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の有機塩基または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で０～１５０℃で３０分から４８時間処理することにより実施することができる。

【０１１０】

（第三工程）

本工程は、化合物（ｄ）（Ｂ環は前記に同じ）と化合物（ｅ）（Ａ環は前記に同じ。Ｙはハロゲン原子、OSO_2R^9（R^9はハロゲン原子で置換されていても良いC_1～C_6のアルキル基）、Ｂ（R^{10}）$_2$（R^{10}は水酸基、C_1～C_6のアルキル基またはC_1～C_6のアルコキシ基またはR^{10}は互いに結合して環を形成していても良い。））をパラジウム又はニッケル錯体等の遷移金属触媒下におけるクロスカップリング反応により、化合物（ｆ）（Ａ環及びＢ環は前記に同じ）を製造する工程である。本反応は、反応に関与しない不活性な溶媒を用いて行うことが好ましく、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、エタノール又は水等が例示できる。これらの溶媒は単独であるいは任意の比で混合して用いられる。本反応に用いられるパラジウム錯体としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウム又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が例示できる。本反応に用いられるニッケル錯体としては、ビス（アセチルアセトナト）ニッケル、ビス（１，５－シクロオクタジエン）ニッケル又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル等が例示できる。これらのパラジウム又はニッケル錯体は、化合物（ｄ）に対して０．００１～１当量、好適には０．０１～０．１当量の範囲で用いられる。本反応においてパラジウム又はニッケル錯体に対するリガン

ドを用いる場合には、トリフェニルホスフィン、トリーｏートリルホスフィン、トリー２－フリルホスフィン、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン又は２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル等が例示できる。これらのリガンドは、パラジウム又はニッケル錯体に対して０．２～５当量、好適には０．３～３当量の範囲で用いられる。本反応は適当な塩基の存在下に行うことが好ましく、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。これらの塩基は化合物（ｄ）に対して１～２０当量、好適には２～１０当量の範囲で用いられる。本工程のクロスカップリング反応は、１５～１５０℃、好適には５０～１２０℃で３０分～２４時間処理することにより実施することができる。

【０１１１】

（第四工程）

本工程は、化合物（ｆ）（Ａ環及びＢ環は前記に同じ）のピリジン環の窒素を酸化して、化合物（ｇ）（Ａ環及びＢ環は前記に同じ）を製造する工程である。本工程は化合物（ｆ）に対して、過酸化物（例えば、ｍ－クロロ過安息香酸、過酸化水素水、過酢酸等）を１～１０等量、好適には１～２等量を用いて－２０℃～８０℃、好適には０～３０℃で３０分～７２時間処理することにより実施することができる。用いる溶媒には、例えばジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、ジメトキシエタン、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド等が例示できる。

【０１１２】

（第五工程）

本工程は化合物（ｇ）（Ａ環及びＢ環は前記に同じ。）のＮ－オキシドを足がかりにして、Ｚ（Ｚはハロゲン原子を示す。）を導入して化合物（ｈ）を製造する工程である。本工程は例えばＺが塩素原子の場合、クロル化剤として、例えば

オキシ塩化リン、ピバロイルクロリド、オキザリルクロリド等を化合物（ｇ）に対して１～２０等量、好適には２～１０等量用いて、１５～１２０℃、好適には８０～１２０℃で３０分～２４時間処理することにより実施することができる。本反応に塩基を用いる場合には、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等が例示できる。溶媒を用いる場合、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、ジクロロメタン、キシレン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

【０１１３】

（第六工程）

本工程は、化合物（ｈ）（Ｚ，Ａ環及びＢ環は前記に同じ）と化合物（ｉ）（Ｒは前記に同じ）を反応させて、化合物（ｊ）（Ｒ、Ａ環及びＢ環は前記に同じ）を製造する工程である。本反応は、化合物（ｉ）を化合物（ｈ）に対して１～２０当量用いて塩基の存在下あるいは非存在下で８０～２００℃、好適には１２０～１５０℃で３０分～２４時間処理することにより実施することができる。塩基を用いる場合、適当な塩基として例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。溶媒を用いる場合には、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、キシレン、トルエン、エタノール又は水等が用いられる。

【０１１４】

本発明化合物（１）は通常の分離手段（例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）によって単離、精製することができる。又、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法（例えば中和等）によって各種の塩を製造することができる。

【０１１５】

本発明化合物（１）もしくはその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、ＮＫ１受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、Ｘ線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、Ｘ線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リューマチ関節炎等の治療剤として有用である。

【０１１６】

本発明化合物（１）もしくはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等）、結合剤（例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等）、崩壊剤（例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、希釈剤（例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等）等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物（１）又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物（１）又はその塩として０．０００１～３００ｍｇ／ｋｇ／日である。投与は例えば１日１回又は数回に分割して投与する。

【０１１７】

【実施例】

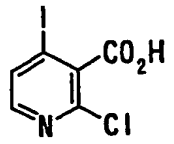
以下、実施例、参考例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、本発明化合物（１）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を

逸脱しない範囲で変化させても良い。

＜参考例１＞

【０１１８】

【化２５】



【０１１９】

リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液（ジイソプロピルアミン（１４．６ｍＬ）をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）で希釈して、－２０℃においてｎ－ブチルリチウム（６９．５ｍＬ、１．５ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液）を加えた後、－２０℃で３０分間撹拌して調整した。）に、２－クロロ－３－ヨードピリジン（２３．８ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を－７８℃で加えた後、５時間撹拌した。反応液に炭酸ガスを１時間バブリングした後、水を加えて室温まで昇温した。２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２００ｍＬ）を加えてｐＨ＝１とした後、テトラヒドロフラン－酢酸エチル（１：１ｖ／ｖ）で抽出して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させて、結晶を濾取すると、２－クロロ－４－ヨードニコチン酸が得られた（２２．７ｇ、８１％）。

MS(EI)m/z:283(M^+)

HRMS(EI):$C_6H_3ClINO_2$として計算値:282.8897

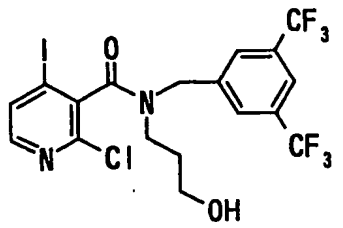
実測値:282.8896

【０１２０】

＜参考例２＞

【０１２１】

【化２６】



【０１２２】

塩化チオニル（２０ｍＬ）に２－クロロ－４－ヨードニコチン酸（参考例１の化合物；８．４０ｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３滴）を加えて１００℃で３時間撹拌した。反応液を減圧留去して黄色残渣を得た。

【０１２３】

３－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジルアミノ）プロパノール（特開平９－２６３５８５号公報に記載の方法により調整した；１０．７ｇ）及びトリエチルアミン（２０．６ｍＬ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を氷冷下で加えて、更に１時間撹拌後、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出して、抽出液を無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝３：１）にて精製すると、Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－２－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－４－ヨードニコチン酸アミドが得られた（１５．４ｇ、９２％）。

MS(EI)m/z:566(M^+)

HRMS(EI):$C_{18}H_{14}ClF_6N_2O_2$として計算値:565.9693

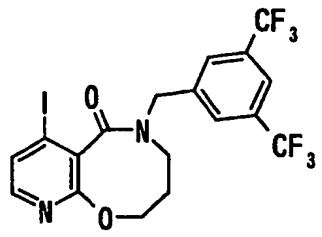
実測値:565.9731

【０１２４】

＜参考例３＞

【０１２５】

【化２７】



【０１２６】

Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－２－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－４－ヨードニコチン酸アミド（参考例２の化合物；６．８６ｇ）をテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）に溶かして、氷冷下で水素化ナトリウム（５８１ｍｇ、６０％オイル懸濁）を加えて３０分撹拌後、室温まで昇温して１時間撹拌した。反応液に氷冷下で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝２：１）にて精製すると、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－ヨード－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（２．６９ｇ、４２％）。

MS(EI)m/z:530(M^+)

HRMS(EI):$C_{18}H_{13}F_6IN_2O_2$として計算値:529.9926

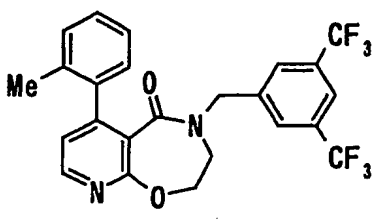
実測値:529.9907

【０１２７】

＜参考例４＞

【０１２８】

【化２８】



【０１２９】

塩化チオニル（２．０ｍＬ）に２－クロロ－４－（２－メチルフェニル）ニコチン酸（参考例９の化合物；６７０ｍｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２滴）を加えて１時間加熱還流した。反応液を減圧留去して無色残渣を得た。

【０１３０】

３－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジルアミノ）プロパノール（特開平９－２６３５８５号公報に記載の方法により調整した；８１８ｍｇ）及びトリエチルアミン（１．９ｍＬ）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を氷冷下で加えて、更に１時間撹拌後、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、２０％クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、氷冷下でカリウム－ｔ－ブトキシド（３６５ｍｇ）を加えて1時間撹拌後、室温で更に１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝２：１）にて精製すると、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピンが得られた（５９０ｍｇ、４５％）。

MS(EI)m/z:480(M^+)

HRMS(EI):$C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$として計算値:480.1272

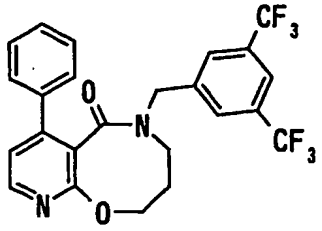
実測値:480.1293

【０１３１】

＜参考例５＞

【０１３２】

【化２９】



【０１３３】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－ヨード－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例３の化合物；１．００ｇ）にフェニルボロン酸（４１７ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１３２ｍｇ）、トルエン（１０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び２ｍｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてアルゴン気流下で７時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、２ｍｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をイソプロパノールから再結晶すると、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（７２９ｍｇ、８０％）。

MS(EI)m/z:480(M^+)

HRMS(EI):$C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$として計算値:480.1272

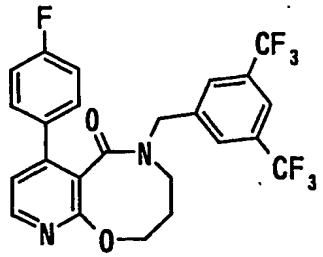
実測値:480.1286

【０１３４】

＜参考例６＞

【０１３５】

【化３０】



【０１３６】

参考例５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－ヨード－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例３の化合物；３００ｍｇ）及び４－フルオロフェニルボロン酸（１４３ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（２８４ｍｇ、１００％）。

MS(EI)m/z:498(M^+)

HRMS(EI):$C_{24}H_{17}F_7N_2O_2$として計算値:498.1178

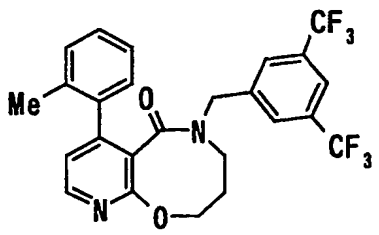
実測値:498.1168

【０１３７】

＜参考例７＞

【０１３８】

【化３１】



【０１３９】

参考例５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－ヨード－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピ

リド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例３の化合物；３００ｍｇ）及び２－メチルフェニルボロン酸（１１６ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（２７８ｍｇ、９９％）。

MS(EI)m/z:494(M^+)

HRMS(EI):$C_{25}H_{20}F_6N_2O_2$として計算値:494.1429

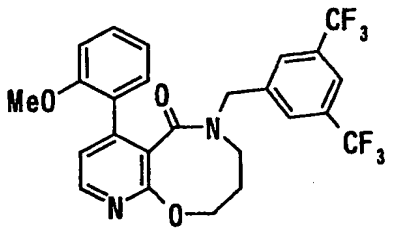
実測値:494.1441

【０１４０】

＜参考例８＞

【０１４１】

【化３２】



【０１４２】

参考例５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－ヨード－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例３の化合物；２．００ｇ）及び２－メトキシフェニルボロン酸（６９０ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（１．６５ｇ、８６％）。

MS(EI)m/z:510(M^+)

HRMS(EI):$C_{25}H_{20}F_6N_2O_3$として計算値:510.1378

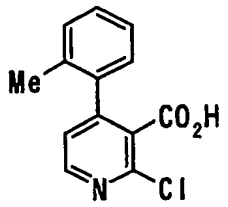
実測値:510.1397

【０１４３】

＜参考例９＞

【０１４４】

【化３３】



【０１４５】

参考例５と同様の方法により、２－クロロ－４－ヨードニコチン酸（参考例１の化合物；５．６７ｇ）及び２－メチルフェニルボロン酸（３．００ｇ）から、２－クロロ－４－（２－メチルフェニル）ニコチン酸が得られた（４．４４ｇ、９０％）。

MS(EI)m/z:247(M^+)

HRMS(EI):$C_{13}H_{10}ClNO_2$として計算値:247.0400

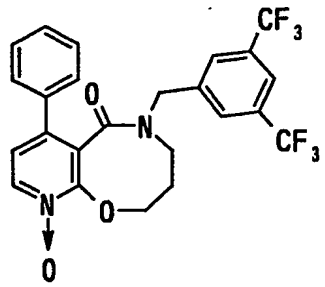
実測値:247.0410

【０１４６】

＜参考例１０＞

【０１４７】

【化３４】



【０１４８】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例５の化合物；７２９ｍｇ）を塩化メチレン（１０ｍＬ）

に溶解した後、３－クロロ過安息香酸（５２４ｍｇ）を加えて室温で２４時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝５：１）にて精製すると、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシドが得られた（４１１ｍｇ、５４％）。

MS(FAB$^+$)m/z:497(M+H$^+$)

HRMS(FAB$^+$):$C_{24}H_{19}F_6N_2O_3$として計算値:497.1300

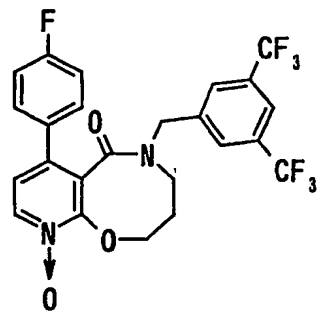
実測値:497.1291

【０１４９】

＜参考例１１＞

【０１５０】

【化３５】



【０１５１】

参考例１０と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例６の化合物；２７２ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシドが得られた（１１９ｍｇ、４２％）。

MS(FAB$^+$)m/z:515(M+H$^+$)

HRMS(FAB$^+$):$C_{24}H_{18}F_7N_2O_3$として計算値:515.1206

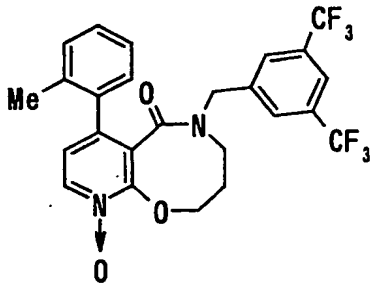
実測値:515.1230

【０１５２】

＜参考例１２＞

【０１５３】

【化３６】



【０１５４】

参考例１０と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例７の化合物；２７０ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシドが得られた（２３１ｍｇ、８３％）。

MS(FAB$^+$)m/z:511(M+H$^+$)

HRMS(FAB$^+$):$C_{25}H_{21}F_6N_2O_3$として計算値:511.1456

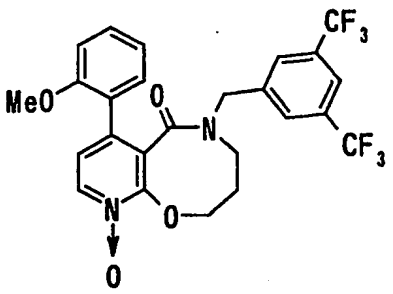
実測値:511.1469

【０１５５】

＜参考例１３＞

【０１５６】

【化３７】



【０１５７】

参考例１０と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例８の化合物；１．５８ｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシドが得られた（１．３４ｇ、８２％）。

MS(FAB$^+$)m/z:527(M+H$^+$)

HRMS(FAB$^+$):$C_{25}H_{21}F_6N_2O_4$として計算値:527.1406

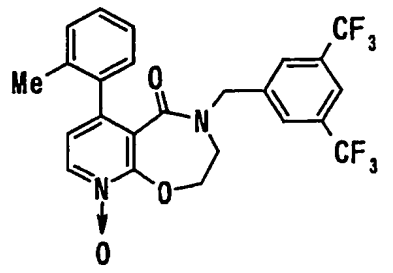
実測値:527.1412

【０１５８】

＜参考例１４＞

【０１５９】

【化３８】



【０１６０】

参考例１０と同様の方法により、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）

ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン（参考例４の化合物；５３０ｍｇ）から、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン　１０－オキシドが得られた（３３３ｍｇ、６１％）。

MS(FAB$^+$)m/z:497(M+H$^+$)

HRMS(FAB$^+$):$C_{24}H_{19}F_6N_2O_3$として計算値:497.1300

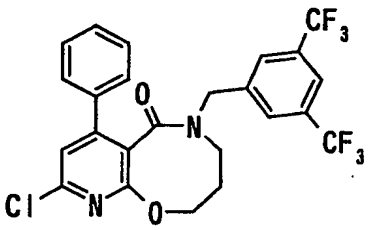
実測値:497.1311

【０１６１】

＜参考例１５＞

【０１６２】

【化３９】



【０１６３】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシド（参考例１０の化合物；４００ｍｇ）をオキシ塩化リン（１．５ｍＬ）に加えて１時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させると、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（４４０ｍｇ、９９％）。

MS(EI)m/z:514(M$^+$)

HRMS(EI):$C_{24}H_{17}ClF_6N_2O_2$として計算値:514.0883

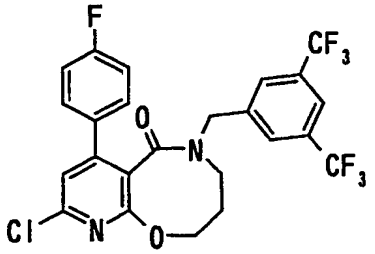
実測値:514.0865

【０１６４】

＜参考例１６＞

【０１６５】

【化４０】



【０１６６】

参考例１５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシド（参考例１１の化合物；１１４ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（１１８ｍｇ、１００％）。

MS(EI)m/z:532(M^+)

HRMS(EI):$C_{24}H_{16}ClF_7N_2O_2$として計算値:532.0798

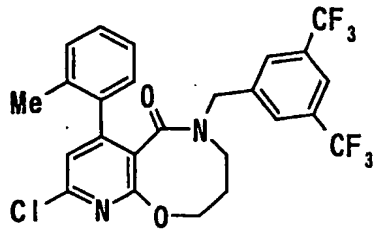
実測値:532.0801

【０１６７】

＜参考例１７＞

【０１６８】

【化４１】



【０１６９】

参考例１５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシド（参考例１２の化合物；２２０ｍｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（２２８ｍｇ、１００％）。

MS(EI)m/z:528(M^+)

HRMS(EI):$C_{25}H_{19}ClF_6N_2O_2$として計算値:528.1039

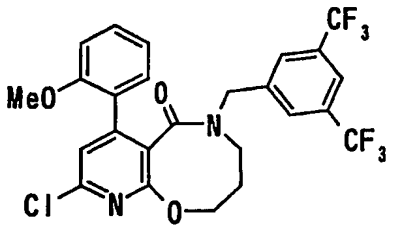
実測値:528.1063

【０１７０】

＜参考例１８＞

【０１７１】

【化４２】



【０１７２】

参考例１５と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テ

トラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン　１０－オキシド（参考例１３の化合物；１．２５ｇ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（１．２９ｇ、１００％）。

MS(EI)m/z:544(M^+)

HRMS(EI):$C_{25}H_{19}ClF_6N_2O_3$として計算値:544.0988

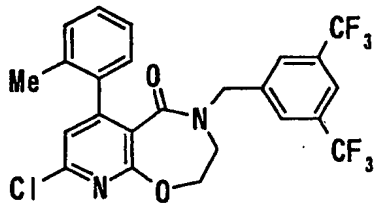
実測値:544.0980

【０１７３】

＜参考例１９＞

【０１７４】

【化４３】



【０１７５】

参考例１５と同様の方法により、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン　１０－オキシド（参考例１４の化合物；３１０ｍｇ）から、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－８－クロロ－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン　１０－オキシドが得られた（３２０ｍｇ、１００％）。

MS(EI)m/z:514(M^+)

HRMS(EI):$C_{24}H_{17}ClF_6N_2O_2$として計算値:514.0883

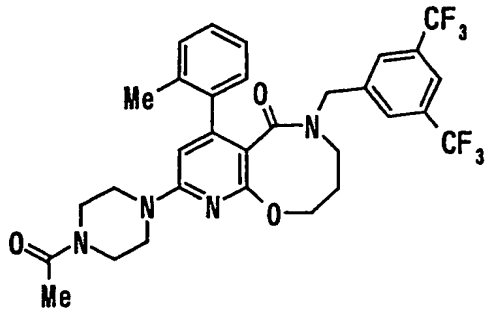
実測値:514.0840

【０１７６】

＜実施例１＞

【０１７７】

【化４４】



【０１７８】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１７の化合物；１００ｍｇ）及び１－アセチルピペラジン（７３．０ｍｇ）の混合物を１５０℃で５時間撹拌した。残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製すると、９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（４４．６ｍｇ、３８％）。

MS(EI)m/z:620(M^+)

HRMS(EI):$C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$として計算値:620.2222

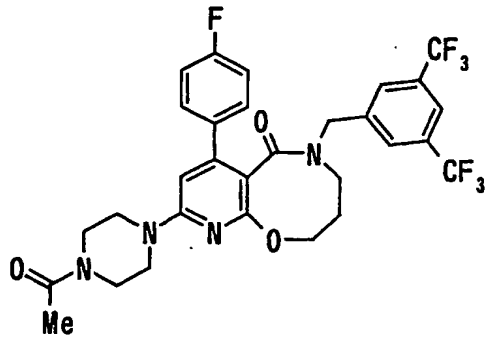
実測値:620.2224

【０１７９】

＜実施例２＞

【０１８０】

【化４５】



【０１８１】

実施例１と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１６の化合物；１００ｍｇ）及び１－アセチルピペラジン（７３．０ｍｇ）から、９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（５０．９ｍｇ、４３％）。

MS(EI)m/z:624(M^+)

HRMS(EI):$C_{30}H_{27}F_7N_4O_3$として計算値:624.1971

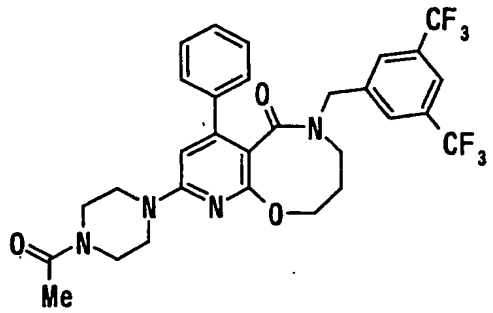
実測値:624.1954

【０１８２】

＜実施例３＞

【０１８３】

【化４６】



【０１８４】

実施例１と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１５の化合物；５２．０ｍｇ）及び１－アセチルピペラジン（３８．８ｍｇ）から、９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（３２．８ｍｇ、５４％）。

MS(EI)m/z:606(M^+)

HRMS(EI):$C_{30}H_{28}F_6N_4O_3$として計算値:606.2066

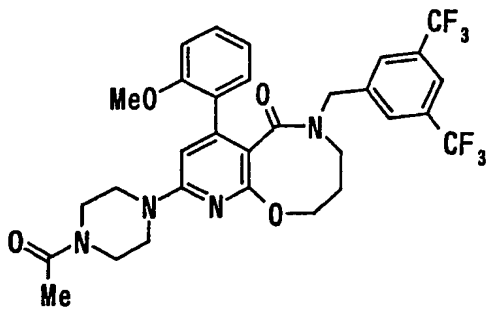
実測値:606.2047

【０１８５】

＜実施例４＞

【０１８６】

【化４７】



【０１８７】

実施例１と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１８の化合物；８２．０ｍｇ）及び１－アセチルピペラジン（５７．７ｍｇ）から、９－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メトキシフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（４８．２ｍｇ、５０％）。

MS(EI)m/z:636(M^+)

HRMS(EI):$C_{31}H_{30}F_6N_4O_4$として計算値:636.2171

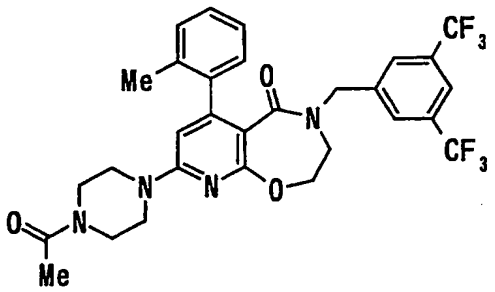
実測値:636.2140

【０１８８】

＜実施例５＞

【０１８９】

【化４８】



【０１９０】

実施例１と同様の方法により、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－８－クロロ－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン（参考例１９の化合物；５１．５ｍｇ）及び１－アセチルピペラジン（３８．５ｍｇ）から、８－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４

，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピンが得られた（６．０ｍｇ、１０％）。

MS(EI)m/z:606(M^+)

HRMS(EI):$C_{30}H_{28}F_6N_4O_3$として計算値:606.2066

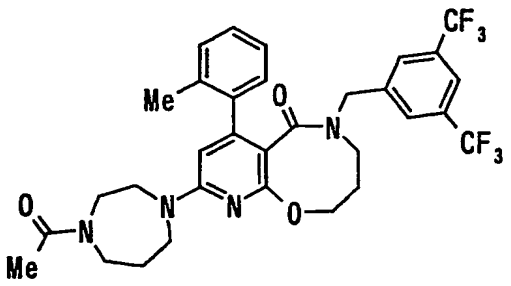
実測値:606.2022

【０１９１】

＜実施例６＞

【０１９２】

【化４９】



【０１９３】

５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１７の化合物；１００ｍｇ）及び１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ホモピペラジン（９５．０ｍｇ）の混合物を１５０℃で５時間撹拌した。残渣を氷冷して、３ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（１ｍＬ）を加えて、室温で1時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（０．２ｍＬ）及び無水酢酸（０．１ｍＬ）を氷冷下で加えて１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製すると、９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－

ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（４２．７ｍｇ、３６％）。

MS(EI)m/z:634(M^+)

HRMS(EI):$C_{32}H_{32}F_6N_4O_3$として計算値:634.2379

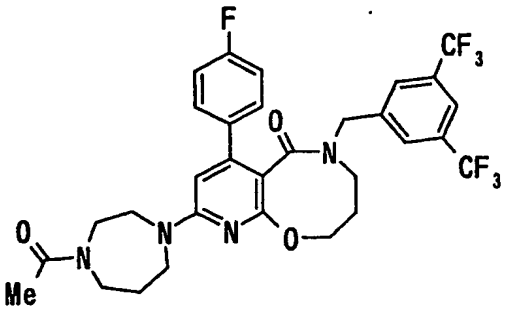
実測値:634.2381

【０１９４】

＜実施例７＞

【０１９５】

【化５０】



【０１９６】

実施例６と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１６の化合物；８０．０ｍｇ）、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ホモピペラジン（７５．１ｍｇ）及び無水酢酸（７０μＬ）から、９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（３３．４ｍｇ、３５％）。

MS(EI)m/z:638(M^+)

HRMS(EI):$C_{31}H_{29}F_7N_4O_3$として計算値:638.2128

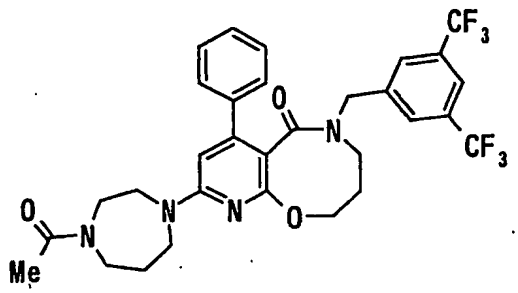
実測値:638.2144

【０１９７】

＜実施例８＞

【０１９８】

【化５１】



【０１９９】

実施例１と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１５の化合物；５２．０ｍｇ）、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ホモピペラジン（５０．６ｍｇ）及び無水酢酸（５０μＬ）から、９－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－オキソ－７－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（３１．７ｍｇ、５１％）。

MS(EI)m/z:620(M^+)

HRMS(EI):$C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$として計算値:620.2222

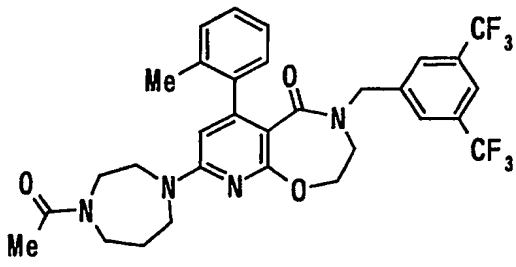
実測値:620.2197

【０２００】

＜実施例９＞

【０２０１】

【化５２】



【０２０２】

実施例１と同様の方法により、４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－８－クロロ－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン（参考例１７の化合物；５１．５ｍｇ）、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ホモピペラジン（５０．１ｍｇ）及びアセチルクロリド（０．１ｍＬ）から、８－（４－アセチルホモピペラジン－１－イル）－４－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－６－（２－メチルフェニル）－５－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピンが得られた（６．７ｍｇ、１１％）。

MS(EI)m/z:620(M^+)

HRMS(EI):$C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$として計算値:620.2222

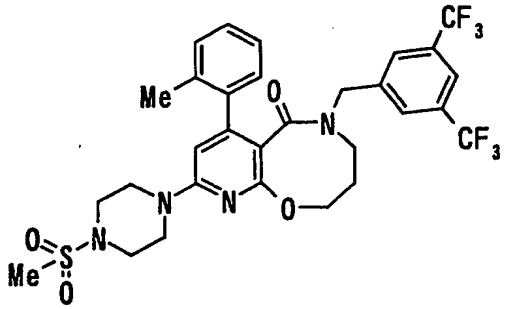
実測値:620.2230

【０２０３】

＜実施例１０＞

【０２０４】

【化５３】



【０２０５】

実施例６と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（２－メチルフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１７の化合物；６５．０ｍｇ）、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン（５７．５ｍｇ）及びメチルスルホニルクロリド（５０μＬ）から、５－［３

，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（２－メチルフェニル）－９－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（４６．７ｍｇ、５８％）。

MS(EI)m/z:656(M^+)

HRMS(EI):$C_{30}H_{30}F_6N_4O_4S$として計算値:656.1892

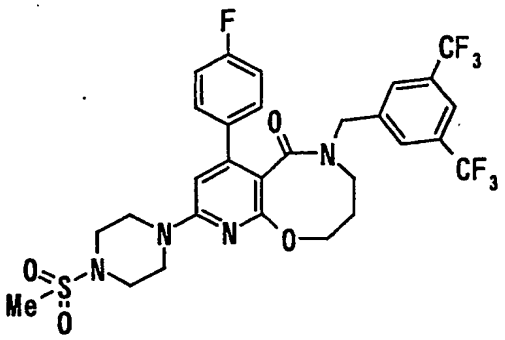
実測値:656.1876

【０２０６】

＜実施例１１＞

【０２０７】

【化５４】



【０２０８】

実施例６と同様の方法により、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９－クロロ－７－（４－フルオロフェニル）－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシン（参考例１６の化合物；８０．０ｍｇ）、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン（７０．０ｍｇ）及びメチルスルホニルクロリド（６０μＬ）から、５－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－７－（４－フルオロフェニル）－９－［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－６－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，５］オキサゾシンが得られた（２３．５ｍｇ、２４％）。

MS(EI)m/z:660(M^+)

HRMS(EI):$C_{29}H_{27}F_7N_4O_4S$として計算値:660.1641

実測値:660.1633

【０２０９】

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

＜試験例＞

（１）ＮＫ１受容体拮抗試験

Ｓ．Ｄｉｏｎらの方法（「ライフサイエンシーズ(Life Sciences)」４１巻、２２６９頁（１９８７年））を一部改変して用いた。

【０２１０】

モルモットを打撲後、頸動脈より脱血し回腸を摘出した。摘出した回腸は、マグヌス管内に１ｇの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に記録した。栄養液は、Ｔｙｒｏｄｅ液を用い、$O_2$９５％、$CO_2$５％の混合ガスを通気、液温は３２℃とした。実験は、モルモット回腸をマグヌス管内に懸垂後、２０分間平衡化した後開始した。被検化合物非存在下のサブスタンスＰの濃度反応曲線をコントロールとした。被検化合物のＮＫ１受容体拮抗作用は、少なくとも３濃度の被検化合物を１０分間前処置し、その後累積的に適用したサブスタンスＰの濃度反応曲線より求めた。Ｋｂ値は、Ｓｃｈｉｌｄの方法（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」１４巻、４８頁（１９５９年））により求め、その結果を表１に記した。

【０２１１】

Ｔｙｒｏｄｅ液の組成は以下の通りとした。ＮａＣｌ；１３６．９，ＫＣｌ；２．７，$CaCl_2 \cdot 2H_2O$；２．５，$MgCl_2 \cdot 6H_2O$；１．０，$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$；０．４，$NaHCO_3$；１１．９，ｇｌｕｃｏｓｅ；１１．１（ｍｍｏｌ／Ｌ）

【０２１２】

【表1】

実施例 No.	Kb(nmol/L)
1	0.0888
2	0.0847
6	0.294
TAK－637*	0.269

【０２１３】

＊特開平９－２６３５８５号公報の実施例１８に記載の化合物

表１より、本発明化合物（１）又はその塩が、優れたＮＫ１受容体拮抗作用を示すことが分かる。

【０２１４】

（２）モルモットシストメトリー試験

ＪＳ．Ｐｅｔｅｒｓｏｎらの方法（「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・メソッズ(J. Pharmacol.Methods)」２１巻、２３１頁（１９８９年））を一部改変して用いた。

【０２１５】

モルモットをハロタン麻酔下、第１０胸髄を切断した。その後、両側輸尿管を結紮し腎臓側を切断した。膀胱丁部にポリエチレンカテーテルを挿入し、生理食塩液注入路及び膀胱内圧測定路とした。モルモットをボールマンケージに拘束し２時間以上放置した。その後、膀胱カテーテルより室温の生理食塩液を６ｍＬ／ｈｒの流速で膀胱内に注入しシストメトリーを施行した。有効膀胱容量が安定した後、被検化合物を頸静脈より静脈内投与した。有効膀胱容量は排尿から排尿までの間に注入した生理食塩液の容量とし、被検化合物の効果は被検化合物投与前３０分の膀胱容量平均値と投与後３０分毎の膀胱容量平均値より増加率を求め、その結果を表２に記した。

【０２１６】

【表２】

被検化合物	投与量(i.v.) mg/kg	膀胱容量増加率 (%)
実施例1記載化合物	0.3	32.2
TAK－637*	0.3	12.0
	1	23.8
	3	20.5

【０２１７】

＊特開平９－２６３５８５の実施例１８に記載の化合物

表２より、本発明化合物（１）又はその塩が、効力および最大効果においてＴＡＫ－６３７よりも優れた有効膀胱容量増加作用を示すことが分かる。

【０２１８】

【発明の効果】

本発明は新規な縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩に、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有することを見出したものである。

【０２１９】

中でも特に本発明化合物はＮＫ１受容体拮抗作用を有するものであることが明らかとなった。更に、本発明化合物は、上記の試験例によって従来化合物より優れた有用性があることが確認された。

【０２２０】

すなわち脊髄切断モルモットを用いたシストメトリーによる有効膀胱容量増加作用の測定によって、タキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対する効果を確認したところ、公知の化合物ＴＡＫ－６３７と比較して、本発明化合物はより優れた薬理的効果を示ものであることが確認された。すなわち、本発明化合物はより少ない投与量で、従来の化合物ＴＡＫ－６３７と同程度の薬理効果を示し、また同一投与量で比較すると従来の化合物ＴＡＫ－６３７より優れた薬理効果を示し、且つ最大効果においてＴＡＫ－６３７より優れている。

【０２２１】

さらにまた、本発明化合物及びその塩は、毒性も低く安全である。従って、本

発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害治療剤等として高い有用性を有するものである。

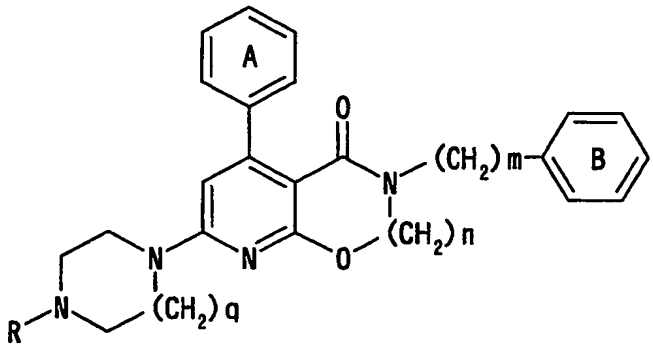
【書類名】　要約書

【要約】

【課題】　タキキニン受容体拮抗作用、特にＮＫ１受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリジン誘導体を提供する。

【解決手段】　一般式（１）

【化１】



(1)

（式中、Ａ環及びＢ環は、ハロゲン原子、置換されていてもよいC_1～C_6のアルキル基、置換されていてもよいC_1～C_6のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた１～３個の置換基（隣接する２個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；
ＲはC_1～C_6のアルキルスルホニル基、C_1～C_6のアルキルカルボニル基、C_1～C_6のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；
ｍは１又は２を示し；ｎは２又は３を示し；ｑは１又は２を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

【選択図】なし。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号　〔０００００１３９５〕

１．変更年月日　１９９０年　８月２７日
［変更理由］　新規登録
住　所　東京都千代田区神田駿河台２丁目５番地
氏　名　杏林製薬株式会社